PARIJS

FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS HOTEL-DIEU

Année 1973

N° 110

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(doctorat d'Etat)

par

LIONEL BASQUIN

né le 26 Mars 1946 à CLICHY (Hauts de Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

UTILISATION DU PROPRANOLOL DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

PRESIDENT : Monsieur Paul Milliez - Doyen

FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS HOTEL-DIEU

Année 1973 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(doctorat d'Etat)

par

LIONEL BASQUIN

né le 26 Mars 1946 à CLICHY (Hauts de Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

UTILISATION DU PROPRANOLOL DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

PRESIDENT : Monsieur Paul Milliez - Doyen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma mère

Qu'elle soit ici remerciée des efforts qu'elle a dû consentir pour moi.

A Michèle

Je lui dédie ce travail en témoignage de mon affection.

A ses parents

Auprès desquels j'ai toujours rencontré sympathie et compréhension.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548009_0011

A mes frères et soeur.

A tous mes amis.

A Monsieur le Doyen P. Milliez qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury.

A Monsieur le Professeur Agrégé M. Safar qui a bien voulu nous inspirer ce travail et nous a guidé dans sa réalisation.

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance.

A nos maîtres

Monsieur le Docteur Levillain

Monsieur le Professeur Poilleux

Monsieur le Professeur Justin-Besançon

Monsieur le Professeur Housset

Monsieur le Professeur Etienne

PLAN

- Introduction page

- Matériel d'étude page

. Critères de sélection des malades

. Critères de l'hypertension artérielle essentielle

. Division des malades en 3 groupes selon la gravité de l'hypertension et les modalités thérapeutiques.

- Méthodes d'étude page

. Mesure de la pression artérielle

. Bilans de contrôle du traitement

. Exploitation statistique des résultats

- Résultats page

. Hypertension modérée : propranolol donné seul

. Hypertension modérée : propranolol associé à un diurétique

. Hypertension modérée : propranolol associé à un traitement polymédicamenteux.

. Hypertension sévère : Propranolol donné seul en présence d'une forte déplétion hydro-sodée.

. Hypertension sévère : propranolol associé à la di-hydralazine en présence d'une forte déplétion hydro-sodée

- Commentaires page

- Conclusion page

- Tableaux page

- Bibliographie page

Le but du présent travail est d'étudier l'action anti-hypertensive d'une drogue bêta-bloquante, le propranolol (Avlocardyl®).

Cette étude a été effectuée dans l'hypertension artérielle permanente essentielle. Les patients sont divisés en trois groupes de gravité croissante :

Groupe I :

Hypertension artérielle de faible ou de moyenne gravité : le but est de vérifier l'action anti-hypertensive du propranolol administré seul ou en association avec un diurétique.

Groupe II :

Hypertension artérielle de moyenne gravité, mais ayant résisté à un traitement polymédicamenteux. Dans ce cas le propranolol est ajouté à différentes drogues anti-hypertensives dans le but d'obtenir une baisse plus importante de la pression artérielle.

Groupe III :

Hypertension artérielle sévère ou maligne : l'action du propranolol est étudiée après une déplétion hydrosodée importante aboutissant à une chute de poids de 5 %. Chez ces patients, le propranolol est utilisé seul ou en association à la di-hydralazine (Népressol®).

Matériel

Le travail est effectué chez 53 malades hypertendus permanents essentiels.

Aucun de ces malades ne présente d'antécédent d'asthme, d'ulcère gastro-duodénal ou d'insuffisance cardiaque congestive.

Dans tous les cas la pression artérielle diastolique mesurée en ambulatoire est supérieure à 100 millimètres de mercure.

Le caractère essentiel de l'hypertension artérielle est affirmé par les examens suivants :

- ionogramme sanguin et urinaire
- dosage de l'acide vanyl-mandélique
- urographie intraveineuse avec lavage osmotique à l'urée et/ou artériographie rénale.

Ces examens ont été effectués en régime normosodé (apport de 110 milliéquivalents de sodium par jour), tout traitement ayant été arrêté depuis trois semaines au moins.

En fonction de la sévérité de l'hypertension artérielle et du schéma thérapeutique adapté, les patients sont divisés en trois groupes :

Groupe I :

Ce groupe comporte 26 hommes dont l'âge moyen est de 43±2 ans.

L'hypertension est permanente essentielle et de moyenne gravité. La fonction rénale est normale (clearance de la créatinine : 107±5 millilitres par minute). L'examen du fond d'oeil montre soit un aspect brillant des artérioles soit un signe du croisement.

Il n'existe aucun antécédent d'accident viscéral en particulier cérébral ou coronarien. La pression artérielle diastolique est comprise entre 100 et 115 millimètres de mercure. L'apport en sodium est d'environ 100 milliéquivalents par jour.

Le schéma thérapeutique est le suivant :

a-) Après l'examen initial, les patients sont revus deux fois dans le premier mois d'observation. Durant la premiere quinzaine aucun traitement n'est administré ; durant la seconde le patient reçoit un placebo.

b-) Après la période placebo les malades sont randomisés : 13 d'entre eux reçoivent du propranolol seul (doses : 75, 150±8 et 235±18 mg par jour soit 1±0,027 , 1,98±0,1 et 3,1±0,25 mg/Kg par jour) ;

les 13 autres patients reçoivent les mêmes doses de propranolol dans les mêmes conditions mais en association avec un diurétique, le clopamide (Brinaldix®) à la dose de 10 mg par jour.

L'ensemble de cette étude est effectuée en ambulatoire.

Chaque période d'observation, correspondant à une dose déterminée de propranolol, dure 6 semaines.

Groupe II :

Ce groupe comporte 17 patients (15 hommes et 2 femmes) dont l'âge moyen est de 46±2 ans. L'hypertension artérielle est permanente essentielle.

Il n'y a ni insuffisance rénale (clearance de la créatinine : 116±6 ml par minute), ni insuffisance cardiaque congestive, ni insuffisance coronaire ni antécédent neurologique.

L'électrocardiogramme est normal ou met en évidence des signes modérés d'hypertrophie ventriculaire gauche.

Dans tous les cas le fond d'oeil montre soit un aspect brillant des artérioles soit un signe du croisement.

La pression artérielle diastolique est comprise entre 100 et 150 millimètres de mercure.

Chez ces patients le schéma thérapeutique est le suivant :

L'apport en sodium est de l'ordre de 110 milli-équivalents par jour.

Un diurétique, l'Aldactazine® (association de spironolactone et de benzothiadiazine) est donné à la dose de 50 mg de spironolactone et 30 mg de benzothiadiazine par jour pendant 2 à 3 mois. Si, à cette date, la pression artérielle diastolique reste supérieure à 100 millimètres de mercure, une dose de 750 mg d'alpha-méthyl-dopa (Aldomet®) est ajoutée au

traitement initial. Si ce dernier traitement paraît insuffisant tous les 2 mois sont successivement ajoutés de la di-hydralazine (Népressol® ; dose : 37,5 mg par jour) puis de la guanéthidine (Isméline® ; dose : 10 mg par jour).

Les 17 patients ont été sélectionnés de la manière suivante : à la fin du traitement polymédicamenteux décrit ci-dessus, la pression artérielle diastolique reste supérieure à 100 millimètres de mercure. Chez de tels patients est alors administré du propranolol. Ce médicament est donné à deux posologies successives : 80±4 mg par jour (1,06±0,08 mg/Kg par jour) puis 142±8 mg par jour (1,75±0,14 mg/Kg par jour).

Chaque posologie correspond à une période de 6 semaines.

L'ensemble de l'étude est effectuée en ambulatoire.

Groupe III :

Ce groupe est constitué de 10 patients (9 hommes et 1 femme) dont l'âge moyen est de 42 ans, âges extrêmes 24 et 59 ans. L'hypertension artérielle est sévère ou maligne :

a) La pression artérielle diastolique est supérieure à 130 millimètres de mercure.

b) L'examen du fond d'oeil montre des hémorragies des exsudats et/ou un oedème papillaire dans tous les cas sauf deux.

c) La clearance de la créatinine moyenne est de 49 millilitres par minute, valeurs extrêmes 10 et 105 millilitres par minute.

d) Une hypertrophie ventriculaire gauche est notée chez 6 patients

e) Aucun patient ne présente d'insuffisance cardiaque congestive, d'insuffisance coronaire ni d'accident neurologique.

Le protocole thérapeutique est le suivant :

a) Une déplétion hydro-sodée est effectuée en cinq jours dans un premier temps. L'apport en sodium est réduit (30 milliéquivalents par jour).
Une association de furosémide (Lasilix®) à la dose moyenne de 120 mg par jour et de spironolactone (Aldactone®) à la dose moyenne de 300 mg par jour, est donnée de manière à entrainer une chute de poids de 5 %.

b) Après la déplétion hydrosodée, le propranolol (Avlocardyl®) est administré per os à la dose moyenne de 156±20 mg par jour (soit 2,71±0,26 mg/Kg par jour).

Le traitement est donné durant 4 à 6 jours de manière à ramener la pression artérielle à la normale, la fréquence cardiaque restant supérieure à 55 battements par minute.

c) En cas d'échec (4 patients), soit que la pression artérielle reste élevée, soit que la fréquence cardiaque devienne inférieure à 55 battements par minute, de la di-hydralazine (Nepressol®) est ajoutée au propranolol. La dose est de 45 mg, valeurs extrêmes 12 et 75 mg (soit 0,85 mg/Kg par jour ; valeurs extrêmes 0,23 et 1,66 mg/kg par jour). Avant d'administrer la di-hydralazine (Népressol®), 1/2 comprimé test, 12,5 mg, de ce médicament est donné de manière à vérifier la sensibilité du patient au produit. Ce traitement a été effectué chez des patients hospitalisés.
Il peut être divisé schématiquement en cinq périodes comportant :

- période I (3-4 jours) : bilan étiologique et contrôle de la pression artérielle en l'absence de traitement.
- période II (4-5 jours) : phase de déplétion hydrosodée seule.
- période III (4-6 jours) : introduction et efficacité du propranolol.

- période IV (6 jours) : soit équilibration, soit association au traitement précédent de la di-hydralazine.
- période V : le soixantième jour correspond à la fin de la période de surveillance et au contrôle de l'efficacité du traitement.

Méthodes :

- Mesure de la pression artérielle

La pression artérielle est mesurée avec un appareil de Vaquez et Laubry. Chez les patients traités en ambulatoire, elle est déterminée entre 14 et 16 heures après 10 minutes de repos, en décubitus puis en orthostatisme.

La fréquence cardiaque est mesurée dans les mêmes conditions.

Chez les patients hospitalisés la même technique est utilisée mais la pression artérielle quotidienne est la moyenne de 6 pressions artérielles mesurées au cours de la journée.

Les pressions artérielles indiquées dans ce travail correspondent toujours à la fin de la période considérée.

La pression artérielle moyenne est calculée comme étant la somme de la pression artérielle diastolique et du 1/3 de la pression artérielle différentielle.

- Fréquence cardiaque et propranolol.

Les doses administrées ont été prescrites de telle manière que la fréquence cardiaque reste toujours supérieure ou égale à 55 battements par minute. Chez les 10 patients du groupe III un test à l'isopropyl-nor-adrénaline (Isuprel®) a été effectué avant et après administration du propranolol ; il a montré dans tous les cas une inhibition complète de la tachycardie normalement observée après administration de ce produit.

- Bilan de contrôle

Chez les patients traités en ambulatoire les examens suivants ont été effectués à la fin de la période de surveillance : uricémie, glycémie, kaliémie, fond d'oeil, clearance de la créatinine.

Chez les patients hospitalisés, le poids et la diurèse sont mesurés chaque jour, de même que le ionogramme urinaire.
Un ionogramme sanguin est effectué tous les deux jours. L'examen du fond d'oeil, l'électrocardiogramme, le cliché du thorax et la clearance de la créatine sont effectués au début et à la fin de la période de surveillance.

- Etude statistique

L'étude statistique est faite selon la technique classique. Les valeurs moyennes sont accompagnées des écarts standards de la moyenne. Les comparaisons de moyennes sont réalisées à l'aide du "t-Student test".

Résultats

Groupe I

a) Propranolol donné seul (13 patients). Tableau I

Il n'existe pas de variation significative de la pression artérielle en l'absence du traitement et après placebo .

L'abaissement de la pression artérielle sous propranolol n'est pas significatif : il est cependant plus important pour les doses de 235±18 mg par jour que pour les doses plus faibles.

Il n'existe pas d'hypotension orthostatique. Une tendance à l'égalisation des fréquences cardiaques en position couchée et debout est notée après administration du propranolol.

b) Propranolol associé à un diurétique (13 Patients). Tableau II

Il existe un abaissement modéré de la pression artérielle après placebo mais seul l'abaissement de la pression artérielle systolique en orthostatisme

est significatif ($P<0,05$).

L'abaissement de la pression artérielle clinostatique est modérément significatif ($P<0,05$) avec des doses de 75 mg de propranolol par jour.

Il est très significatif ($P<0,01$) avec des doses de 150 et 250 mg par jour. Il n'existe pas d'hypotension orthostatique. Une tendance à l'égalisation des fréquences cardiaques en orthostatisme et en clinostatisme est notée. Dans aucun des deux sous-groupes étudiés il n'a été constaté d'effet secondaire particulier.

Groupe II . Tableau III

Après administration de diurétique (Aldactazine®) il existe une réduction significative des pressions artérielles systolique et moyenne ($P<0,001$ et $P<0,01$) ; la réduction de la pression artérielle diastolique n'est pas significative. Les modifications apportées par l'adjonction successive d'Aldomet® ,de Népressol®, d'Isméline® ne montrent pas de différence significative

par rapport à la période de traitement par l'Aldactazine seule.

Néanmoins, à la fin de la période de traitement par l'Isméline® , la réduction des pressions artérielles systolique moyenne et diastolique est significative par rapport à la période initiale de contrôle (Respectivement $P<0,05$, $P<0,01$ et $P<0,01$).

Après administration d'Avlocardyl® (dose 80±4 mg par jour), il existe une réduction de la pression artérielle mais les différences ne sont pas significatives par rapport à la période Isméline® .
L'administration de la dose de 142±8 mg par jour n'entraine aucune différence statistique par rapport à la dose de 80±4 mg par jour. Néanmoins, si on prend comme critère la normalisation de la pression artérielle (soit une pression artérielle diastolique égale ou inférieure à 90 millimètres de mercure), 5 patients sur 17 ont normalisé leur pression artérielle sans Avlocardyl® sans apparition d'hypotension orthostatique.

Groupe III

a) Chez 6 patients. Tableau IV

La pression artérielle s'est normalisée après l'introduction de l'Avlocardyl® : la déplétion hydrosodée (période II) a entraîné une baisse significative des pressions artérielles systolique et moyenne, sans variation significative de la pression diastolique ; la pression artérielle s'est normalisée à la période III ; elle est restée normale aux périodes IV et V. Les différences par rapport à la période de contrôle sont hautement significatives ($P<0,001$). La réduction de la fréquence cardiaque est également très significative ($P<0,01$).

Le traitement n'a pas entrainé d'hypotension orthostatique. L'augmentation de l'urée sanguine et de la créatinine plasmatique atteint un maximum à la période IV et V.

A la période V, les différences restent significatives ($P<0,001$) par rapport à la période de contrôle. Dans tous les cas une asthénie, voire des crampes des membres inférieurs, ont été notées.

b) Chez 4 patients, l'Avlocardyl® donné seul n'a pas entrainé de diminution de la pression artérielle. Chez deux de ces patients l'administration d'un demi-comprimé-test de Nepressol® a entrainé l'apparition d'une crise angineuse (patients GUG... et FAV... du tableau VI), sans modification de l'électrocardiogramme.

Chez un de ces patients la réintroduction de même test a entrainé la même crise douloureuse. Dans ces deux cas le traitement a été arrêté. Chez deux autres patients, l'association Avlocardyl® - Népressol® a entrainé une normalisation de la pression artérielle (patients SAL... et PAT...du tableau VI). L'évolution clinique et biologique (tableau VII) a été identique à celle des 6 patients normalisés par l'Avlocardyl® seul.

Commentaires

L'action anti-hypertensive du propranolol, suggérée par le travail de Prichard et Gillam (1.2.3) a été prouvée par des études controlées comportant une comparaison à un placebo et une appréciation des critères d'efficacité en double aveugle (4.5.6).

Cette action, bien mise en évidence en clinique, s'oppose à la faible action anti-hypertensive constatée en pharmacologie expéri-mentale (7.8).

Le présent travail confirme certaines données concernant l'action anti-hypertensive du médicament et étudie plus particulièrement son action dans l'hypertension artérielle sévère ou maligne.

Groupe I

Le but de ce travail était de préciser, dans des cas d'hypertension artérielle de faible et de moyenne gravité, l'action anti-hypertensive du propranolol donné seul ou en association avec un diurétique.

Malgré la randomisation des patients, il est apparu une discrète baisse de la pression artérielle sous placebo chez les patients devant recevoir l'association diurétique-propranolol. Cette baisse a porté avant tout sur les pressions artérielles systoliques orthostatiques et ne gêne pas la comparaison des pressions artérielles diastoliques.

Les résultats obtenus avec les deux sous-groupes de patients sont les suivants :

a) Le propranolol donné seul a une action anti-hypertensive faible ou nulle aux doses prescrites ; il semble exister une liaison entre la dose reçue et l'abaissement de la pression artérielle. En effet l'action la plus franche s'observe pour la dose de 235±18 mg par jour. Des doses plus considérables auraient pu être administrées aux patients puisque la fréquence cardiaque moyenne du sous-groupe reste égale à 78 battements par minute.

b) L'association diurétique-propranolol a une action anti-hypertensive manifestement plus importante que le propranolol donné seul. Cette action existe même aux faibles posologies du propranolol et augmente avec l'accroissement des doses. Là encore une posologie plus forte aurait peut-être pu aboutir à une meilleure normalisation de la pression artérielle.

La fréquence cardiaque est en moyenne restée égale à 80 battements par minute, ce qui, là encore, aurait pu permettre d'augmenter les doses.

En conclusion, l'association diurétique-propranolol parait être plus efficace que le propranolol seul. Il n'est pas possible de dire s'il s'agit d'une potentialisation ou d'une synergie additive des deux médicaments (7).

Groupe II (9.10)

Ce groupe concerne des échecs du traitement polymédicamenteux de l'hypertension artérielle ; ce traitement (association Aldactazine®, Aldomet®, Népressol®, Isméline®) ayant entrainé une réduction significative de la pression artérielle mais sans parvenir à normaliser la pression artérielle diastolique : celle-ci demeure en moyenne égale à 107 millimètres de mercure.

Dans ce travail l'adjonction de propranolol n'a pas amené de variation significative par rapport au traitement antérieur. Ce résultat doit cependant être discuté à la lumière des fait suivants :

a) Un précédent travail (11) nous avait montré qu'un tel traitement polymédicamenteux normalise la pression artérielle dans 50 % des cas, l'améliore dans 40 % des cas et ne la modifie pratiquement pas dans 10 % des cas.

Les patients étudiés dans le présent travail entrent précisément dans le cadre des améliorations ou des échecs. Le fait que dans cette sélection 5 patients sur 17 aient normalisé leur pression artérielle a une valeur pratique par rapport au traitement polymédicamenteux donné initialement, bien que pour l'ensemble des 17 patients l'adjonction de propranolol n'apporte pas d'amélioration statistiquement valable.

b) Les doses administrées dans ce groupe de malades (80±4 mg par jour et 142±8 mg par jour) ont été, dans tous les cas, là encore, très faible par rapport aux données de la littérature. Il est possible qu'une action anti-hypertensive plus franche puisse être obtenue avec des posologies plus importantes (1.2.3). Ce fait cadre avec le caractère imprévisible de l'action anti-hypertensive du propranolol.

Groupe III (12)

Deux ordres de faits se dégagent de l'étude des 10 patients présentant une hypertension artérielle sévère ou maligne :

a) Le propranolol seul, en présence d'une déplétion hydro-sodée importante, peut normaliser la pression artérielle à faible dose (156±20 mg par jour soit 2,71±0,06 mg/kg par jour).

Cette action est surprenante comparée aux résultats observés dans les groupes I et II où des doses du même ordre de grandeur ou supérieures ont moins régulièrement réduit des hypertensions plus faibles.

Elle est comparable avec les résultats obtenus dans les mêmes conditions par la réserpine, la guanéthidine , l'alpha-méthyl-dopa et la clonidine.

Soulignons que la seule déplétion hydro-sodée pour importante qu'elle soit, ne réduit que modérément la pression artérielle, seule l'administration du propranolol permet de la normaliser. Par rapport aux quatre produits sus-nommés, l'utilisation du propranolol

offre les avantages suivants (13) :

a) Il n'existe aucune hypotension orthostatique.

b) Les effets secondaires observés paraissent liés uniquement à la déplétion hydro-sodée. Il n'a été observé ni somnolence, ni trouble digestif, ni sècheresse de la bouche.

L'évolution biologique (en particulier la fonction rénale) a été la même qu'avec les quatre autres produits.

Par contre l'effet anti-hypertenseur est plus incertain qu'avec les médicaments précités : chez 4 patients sur 10 l'action anti-hypertensive du propranolol a été modérée ou nulle.

c) L'association de propranolol et de di-hydralazine (14.15.16) a permis de normaliser la pression artérielle chez deux patients et ceci dans les mêmes conditions qu'avec le propranolol seul.

Cependant chez les deux derniers malades le traitement associant propranolol et di-hydralazine a dû être interrompu : l'adjonction de di-hydralazine a entraîné l'apparition de crises angineuses. Il a été écrit que l'association propranolol-di-hydralazine est particulièrement indiquée : le propranolol réduirait les effets secondaires néfastes de la di-hydralazine (angor), le premier produit diminuant la fréquence et le débit cardiaque et le second les augmentant (13.14.15).

Les observations de nos deux malades vont à l'encontre de cette hypothèse d'autant qu'il s'agissait de sujets sans passé coronarien. L'administration d'un demi-comprimé-test est donc indispensable en cas de traitement par la di-hydralazine, même si ce traitement est associé au propranolol. A notre connaissance, du reste, l'intérêt de cette association par rapport au propranolol administré seul n'est pas prouvé : il n'est pas sûr que l'association entraîne un abaissement plus important de la pression artérielle qu'avec un des deux médicaments donné seul.

Conclusion

L'action du propranolol a été étudiée chez 53 hypertendus permanents essentiels, indemnes d'asthme, d'ulcère gastro-duodénal, d'insuffisance cardiaque congestive. La posologie est comprise entre 75 et 400 mg par jour.

Les patients ont été divisés en trois groupes :

I) Hypertension artérielle de faible ou moyenne gravité : le propranolol étant donné seul (13 cas) ou associé à un diurétique (13 cas).

II) Hypertension artérielle de moyenne gravité résistant à un traitement polymédicamenteux (17 cas) : le propranolol est ajouté au traitement.

III) Hypertension artérielle sévère ou maligne : une forte déplétion hydro-sodée est effectuée avant administration du propranolol ; le propranolol est alors donné seul (6 cas) ou associé à de la di-hydralazine (4 cas).

Les résultats de ce travail sont les suivants :

1 - L'action anti-hypertensive du propranolol est prouvée par les résultats obtenus dans les cas d'hypertension artérielle sévère ou maligne soumis à une déplétion hydro-sodée préalable.

2 - L'action anti-hypertensive du propranolol croit avec la dose administrée ; elle est plus manifeste en présence d'un diurétique.

3 - L'action anti-hypertensive du propranolol n'est pas plus marquée en cas d'association à la di-hydralazine, de plus, chez deux patients, cette association a entrainé l'apparition de crises douloureuses coronariennes.

4 - En présence d'un traitement polymédicamenteux préalable, le propranolol n'est pas contre-indiqué et peut être associé aux drogues précédentes (alpha-méthyl-dopa, di-hydralazine, réserpine, guanéthidine). Dans ces cas l'action anti-hypertensive du propranolol est imprévisible et constitue un cas d'espèce.

5 - Le propranolol n'entraine pas d'hypertension orthostatique et d'effet secondaire particulier aux doses ne réduisant pas la fréquence cardiaque en deçà de 55 battements par minute.

6 - Les posologies utilisées dans cette étude sont comprises entre 75 et 400 mg par jour. Elles sont faibles par rapport à ce qui a pu être expérimenté dans d'autres études.
Des doses plus importantes seraient probablement plus efficaces. La présentation actuelle des comprimés de propranolol (50 mg) est donc mal adaptée au traitement de l'hypertension artérielle.

LEGENDE DES TABLEAUX

Tableau I : Hypertension artérielle de faible ou moyenne gravité : utilisation du propranolol donné seul. (la valeur moyenne est accompagnée de l'écart standard de la moyenne).

Tableau II : Hypertension artérielle de faible ou moyenne gravité : utilisation du propranolol associé au clopamide.
(Légende : voir tableau I).

Tableau III : Hypertension artérielle résistant à un traitement polymédicamenteux : efficacité de l'adjonction de propranolol.
(Légende : voir tableau I).

Tableau IV : Hypertension artérielle sévère ou maligne : action anti-hypertensive du propranolol donné seul après déplétion hydro-sodée de 5 % du poids.
(Légende : voir tableau I ; pour la signification des périodes voir le texte).

Tableau V : Hypertension artérielle sévère ou maligne : effet du propranolol donné seul après déplétion hydro-sodée de 5 % du poids : évolution de l'urée sanguine et de la créatinine plasmatique
(Légende : voir tableau I et tableau IV).

Tableau VI : Hypertension artérielle sévère ou maligne : effet du propranolol associé à la di-hydralazine après déplétion hydro-sodée de 5 % du poids.
PAS = pression artérielle systolique. PAM = pression artérielle moyenne. PAD = pression artérielle diastolique.
(Légende : voir tableau IV).

Tableau VII : Hypertension artérielle sévère ou maligne : propranolol associé à la di-hydralazine après déplétion hydro-sodée de 5 % du poids : évolution de l'urée sanguine et de la créatinine plasmatique.
(Légende : voir tableau IV).

TABLEAU I

PRESSION ARTERIELLE EN MM DE MERCURE

	Nbre de patients	13	13	13	13		
	Traitement	avant Traitement	sans traitement	Placebo	Propranolol 75 mg	Propranolol 150±8 mg	Propranolol 235±18 mg
SUJETS EN ORTHOSTATISME	Pression Artérielle Systolique	170 ± 4	172 ± 4	166 ± 5	158 ± 4	155 ± 7	148 ± 8
	Pression Artérielle Moyenne	131 ± 2	132 ± 3	128 ± 3	120 ± 4	127 ± 6	118 ± 7
	Pression artérielle Diastolique	111 ± 1	113 ± 2	109 ± 3	101 ± 4	109 ± 5	100 ± 7
	Fréquence Cardiaque (battements par minute)	90 ± 3	97 ± 3	94 ± 4	81 ± 4	84 ± 5	78 ± 3
SUJETS EN CLINOSTATISME	Pression Artérielle Systolique	169 ± 3	164 ± 2	165 ± 4	155 ± 4	165 ± 8	144 ± 9
	Pression Artérielle Moyenne	129 ± 2	125 ± 2	125 ± 3	120 ± 3	125 ± 6	111 ± 6
	Pression Artérielle Diastolique	109 ± 2	106 ± 2	105 ± 2	102 ± 3	104 ± 5	95 ± 5
	Fréquence Cardiaque (battements par minute)	86 ± 2	88 ± 3	86 ± 4	78 ± 4	78 ± 4	78 ± 2

TABLEAU II

PRESSION ARTERIELLE EN MM DE MERCURE

Nbre de patients	13	13	13	12	7	2
Traitement	Avant traitement	Sans Traitement	Placebo	Clopamide 10mg + Propranolol 75mg	Clopamide 10mg + propranolol 150mg	Clopamide 10mg + Propranolol 150+150
SUJETS EN ORTHOSTATISME — Pression Artérielle Systolique	171 ± 3	172 ± 5	156 ± 6	148 ± 3	138 ± 6	137 ± 17
SUJETS EN ORTHOSTATISME — Pression Artérielle Moyenne	130 ± 2	132 ± 3	121 ± 3	117 ± 3	109 ± 3	102 ± 9
SUJETS EN ORTHOSTATISME — Pression Artérielle Diastolique	110 ± 2	111 ± 3	104 ± 2	102 ± 3	95 ± 4	85 ± 5
SUJETS EN ORTHOSTATISME — Fréquence Cardiaque (en battements par minute)	89 ± 4	93 ± 4	93 ± 3	86 ± 5	80 ± 4	85 ± 7
SUJETS EN ORTHOSTATISME — Pression Artérielle Systolique	163 ± 4	167 ± 5	156 ± 6	145 ± 4	138 ± 6	142 ± 12
SUJETS EN ORTHOSTATISME — Pression Artérielle Moyenne	125 ± 2	127 ± 3	121 ± 3	113 ± 3	109 ± 4	104 ± 7
SUJETS EN ORTHOSTATISME — Pression Artérielle Diastolique	105 ± 2	109 ± 2	103 ± 3	97 ± 4	94 ± 3	85 ± 5
SUJETS EN ORTHOSTATISME — Fréquence Cardiaque (en battements par minute)	81 ± 3	82 ± 3	86 ± 3	79 ± 4	85 ± 3	84 ± 12

TABLEAU III

	Nbre de patients →	17	7	13	17	17	17	7
	Traitement →	sans traitement	Spironolactone + Benzothiadiazine	+ d. méthyl-dopa	+ di-hydralazine	+ guanéthidine	+ propranolol 80±4 mg	+ propranolol 142±8 mg
SUJETS EN ORTHOSTATISME	Pression Artérielle Systolique	185±7	167±8	164±6	165±6	169±6	160±6	155±8
	Pression Artérielle Moyenne	145±6	133±8	130±4	124±2	128±4	124±5	119±5
	Pression Artérielle Diastolique	125±6	112±7	112±3	103±2	108±4	105±4	101±4
SUJETS EN CLINOSTATISME	Pression Artérielle Systolique	192±7	166±6	166±5	169±5	175±5	165±5	161±8
	Pression Artérielle Moyenne	147±5	129±6	131±3	127±3	130±3	124±4	120±5
	Pression Artérielle Diastolique	124±5	110±6	113±2	105±2	107±4	104±4	100±4

PRESSION ARTERIELLE EN MM DE MERCURE

TABLEAU IV

PRESSION ARTERIELLE EN MM DE MERCURE

		PERIODE I	PERIODE II	PERIODE III	PERIODE IV	PERIODE V
SUJETS EN ORTHOSTATISME	Pression Artérielle Systolique	185 ± 9	157 ± 7	123 ± 6	114 ± 7	114 ± 5
	Pression Artérielle Moyenne	148 ± 8	132 ± 7	102 ± 5	92 ± 6	96 ± 5
	Pression Artérielle Diastolique	130 ± 7	119 ± 7	91 ± 6	82 ± 6	87 ± 5
SUJETS EN CLINOSTATISME	Pression Artérielle Systolique	193 ± 11	172 ± 10	133 ± 4	132 ± 11	119 ± 7
	Pression Artérielle Moyenne	150 ± 6	139 ± 8	102 ± 4	99 ± 5	95 ± 5
	Pression Artérielle Diastolique	129 ± 5	123 ± 9	89 ± 2	82 ± 4	83 ± 4
	Fréquence Cardiaque (en battements par minute)	80 ± 5	82 ± 4	69 ± 2	67 ± 3	68 ± 3

	PERIODE I	PERIODE II	PERIODE III	PERIODE IV	PERIODE V
Urée Sanguine (en mg pour 100 ml)	53 ± 10	101 ± 25	182 ± 40	160 ± 30	128 ± 27
Créatinine Plasmatique (en mg pour 100 ml)	19 ± 5	28 ± 8	35 ± 8	31 ± 7	27 ± 6

TABLEAU V

TABLEAU VI

PRESSION ARTERIELLE EN MM DE MERCURE

	PERIODE I			PERIODE II			PERIODE III			PERIODE IV			PERIODE V		
	PAS	PAM	PAD	PAS	PAM	PAD	PAS	PAM	PAD	PAS	PAM	PAD	PAS	PAM	PAD
SAL...	230	177	150	200	163	145	123	98	86	117	92	80	136	96	76
FAV...	210	150	120	200	143	115	150	116	100	/	/	/	/	/	/
GUG...	214	155	126	162	139	128	154	126	112	122	86	68	/	/	/
PAT...	210	170	150	200	166	150	135	112	100	115	92	80	115	92	80
SAL...	230	177	150	210	170	150	121	96	83	130	92	73	133.	85	76
FAV...	210	150	120	200	143	115	170	123	100	/	/	/	/	/	/
GUG...	230	155	130	204	161	140	191	152	132	148	115	98	/	/	/
PAT...	230	176	150	220	173	150	170	143	130	125	95	80	125	95	80

TABLEAU VII

		PERIODE I	PERIODE II	PERIODE III	PERIODE IV	PERIODE V
UREE SANGUINE EN mg POUR 100 ml	SAL...	95	145	325	350	150
	GUG...	15	40	70	60	/
	PAT...	25	35	70	70	40
	FAV...	85	100	130	170	150
CREATININE PLASMATIQUE EN mg pour 100 ml	SAL...	43	63	71	89	49
	GUG...	14	15	18	19	/
	PAT...	113	12	14	14	12
	FAV...	53	/	/	/	/

BIBLIOGRAPHIE

1 -PRICHARD B.N.C. - Hypotensive action of pronethalol
British Medicine Journal, 1964,1,1227-1228.

2 - PRICHARD B.N.C., GILLAM P.M.S. : Use of propranolol in treatment of hypertension.
British Medicine Journal, 1964,2,725-727.

3 - PRICHARD B.N.C., GILLAM P.M.S. : Treatment of hypertension with propranolol.
British Medicine Journal,1969,1,7-16.

4 - ZACHARIAS F.J. : Treatment of hypertension with propranolol.
British Medicine Journal, 1969, 1, 712.

5 - ZACHARIAS F.J., COWEN K.J. : Controlled trial of propranolol in hypertension.
British Medicine Journal, 1970, 1,471-474.

6 - ZACHARIAS F.J., COWEN K.J., VICKERS J., WALL B.G.
Propranolol in hypertension. A study of long term therapy 1964-1970.
American Heart Journal, 1972,83,755-761.

7 - DOLLERY C.T., PATERSON J.W., CONOLLY M.E. : Clinical pharmacology of beta-receptor blocking drugs.
Clinical pharmacology and therapy, 1970,10,765-799.

8 - FITZGERALD J.D. : Perspective in adrenergic bêta-receptor blockade.
Clinical pharmacology and therapy, 1969,10,292

9 - OATES J.A., SELIGMAN A.W., CLARKE M.A., ROUSSEAU P. LEE R.E. : The relative efficiency of guanethidine, methyl-dopa and pargyline as antihypertensive agents.
New England Journal of Medicine, 1965,273,729-734.

10 - PRICHARD B.N.C., JOHNSTON A.W., HILL I.M., ROSENHEIM M.
Bethanidine, guanethidine and methyl-dopa in the treatment of hypertension : a within-patient comparison.
British Medicine Journal, 1968,1,135-144.

11 - SAFAR M., SCHOLOTTERER P., LAGRUE G., MILLIEZ P.
Le traitement médical de l'hypertension artérielle : étude clinique.
La Presse médicale, 1971, 79, 333-336.

12 - PRICHARD B.N.C. : Three cases of severe hypertension controlled with propranolol.
Proc. Roy. Soc. Med., 1968, 61, 499-502.

13 - PRICHARD B.N.C., GILLAM P.M.S., GRAHAM B.R. : Beta-receptor antagonism in hypertension ; comparison with the effect of adrénérgic neuron inhibition on cardio-vascular response.
Int. Journal Clinical Pharmacology, 1970,4-1,131-140.

14 - GOTTLIEB T.B., KOTZ F.M., CHIDSEY C.A. : Combined therapy with vasodilatator drugs and beta-adrenergic blockade in hypertension. A comparative study of Minoxidil and Hydrallazine.
Circulation, 1972, 44, 571-582.

15 - HAUSSON L., OLANDER R., ABERG H., MALMCRONA R., WESTERLAND A. : Treatment of hypertension with propranolol and hydrallazine.
Acta. Med. Scand. 1971,190,531-534.

16 - SANNERSTEDT R., STENBERG J., VADIN A., WILHELMSSON C., WERKO L. : Chronic beta-adrenergic blockade in arterial hypertension. Haemodynamic influence of dihydrallazine and dynamic exercise and clinical effects of combined treatment.
American Journal of Cardiology, 1972, 29, 718-723.

AUTRES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AENISHAUSHIN W., PESTALOZZI-KERPEL J., DUB-ACK V.C, IMHOF P.R. , TUNI M. - Antihypertensive therapy with beta-receptor blockers and vasodilatators.
Europ. Journal of Clin. Pharmaco., 1972,4,177-181

- AHLQUIST - Study of the adrenotropics receptors
American Journal of Physiology, 1948,153,586-599.

- BERLIN L.J., JUEL-JENSEN B.E. - Alpha and beta adrenergic blockade in hypertension.
The Lancet, 1972, 1, 979-982.

- BLACK J.W., CRAWTHER A.F., SHAUKS R.G., SMITH L.H., DAUHORST A.C. - A new adrenergic beta receptor antagonist.
The Lancet, 1964, 1, 1080-1081.

- BACK J.W., STEPHENSON J.S. - Pharmacology of a new adrenergic beta receptor blocking compound (Néthalide).
The Lancet, 1962, 2, 311-314.

- BRISCOE S., BURN J.H. - Quinidine and anticholinesterases an rabbit auricles.
British Journal of Pharmacology, 1954,9,42-48

- DOLE H.H. - On some Physiological action of ergot.
Journal of Physiology, 1906, 34, 163-206.

- DAY G.M., PRICHARD B.N.C. - Hypotensive action from combinaison of propranolol and other hypotensive drugs.
British Journal of Pharmacology. 1971,41,408-409.

- DORPH S., BINDER C. - Evoluation of the hypotensive effect of beta adrenergic blockade in hypertension
Acta. Med. Scand.,1969,185,443-448.

- FOX C.A. - Reduction in the rise of systolic blood pressure during human coitus by the beta adrenergic blocking agent, propranolol.
J. Reprod. Feet., 1970, 22, 587-590.

- FROHLICH E.D., TARAZI R.C., DUSTAN H.P., PAGE I.H.
The paradox of beta adrenergic blockade in hypertension.
Circulation, 1968, 37, 417-423.

- GILLAM P.M.S., PRICHARD B.N.C. - Propranolol in the therapy of angina pectoris.
American J. of Cardio.,1966,18,366-369.

- HEFFERMAN A., CARTY A., O'MALLEY K., BUGLER J.-
A within-patient comparison of Delmisoquinie and Methyl-dopa in hypertension.
Brit. Med. J., 1971, 1,75-78

- HUMPHREYS G.S., DELVIN D.G. - Ineffectiveness of Propranolol in Hypertensive Jamaicans.
Brit. Med. J., 1968, 1.

- KOLBERG B., HARNKVIST P.E. - Propranolol in the treatment of hypertension.
Opus Med., 1971, 16, 296-299.

- LANGLEY J.N. - On the reactions of cells and nerve - endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscles to nicotine and to curare.
Journal of Physiology, 1905, 33, 374-413.

- LEISHMAN A.W.D., THIRKETTLE J.L., ALLEN B.R., DIXON R.A. Controlled trial of Oxprenolol and Practotol in hypertension.
Brit. Med. J., 1970, 4, 342-344.

- LEVY J.V., RICHARD V. - Isotropic and metabolic effects of three beta adrenergic reception blocking drugs on isolated rabbit left atria.
J. Pharmaco. Exp . Ther. 1965,150,361-369.

- NICOTERO J.A., BEAMER V., MAUTSAS S.E., SHAPIRO A.B. Effects of Propranolol on pressor responses to noscious stimuli in hypertensive patients.
American J. Cardio. 1968,22,657-666.

- PATERSON J.W., DOLLERY C.T. - Effect of propranolol in mild hypertension.
The Lancet, 1966, 2, 1148-1150.

- PRICHARD B.N.C. - The treatment of hypertension by beta adrenergic blocking drugs.
Angiologica, 1966, 3, 318-329.

- PRICHARD B.N.C. - Aspects of the evaluation of anti-hypertensive drugs. In proceeding of the International Symposium of Clinical Pharmacology, Royal Academies of Medicine of Belgium, Brussels, 1970, 193-208.

- PRICHARD B.N.C. BROAKES A.J. - The use of drugs with beta and alpha-inhibitory action to treat hypertension.
VIth International Congress on Pharmacology, 1972, Abstract 1110.

- PRICHARD B.N.C., GILLAM P.M.S. : Assessment of propranolol in angina pectoris. Clinical dose response curve and effect on electrocardiogram at rest and exercise.
Brit. Heart. J., 1971,33,473-480.

- PRICHARD B.N.C., BROAKES A.J., DAY G. - Practolol in the treatment of hypertension.
Postgrad Medicine J., 1971, 47, Suppl. 84-91.

- PRICHARD B.N.C., SHINEBOURNE E., FLEMING J., HAMER J. - Haemodynamic studies in hypertensive patients on oral propranolol.
Brit. Heart.J., 1970, 32, 236-240.

- PRICHARD B.N.C. - Inhibiteurs bêta-adrénergiques et hypertension artérielle.
Revue de Médecine, 1973, 5[illegible], 329-338.

- RICHARDS F.A. - Propranolol in Hypertension.
American J. Cardio. , 1966, 18, 384-386.

- SEEDAT Y.K., REDDY J. - Propranolol in the South African non-white hypertensive patient.
South Africa Med. J., 1971, 45, 284-285.

- SHINEBOURNE E., FLEMING J., HAMER J. - Effects of beta-adrenergic blockade during exercise in hypertensive and ischoemic heart disease.
The Lancet, 1967, 2, 1217-1220.

- TARAZI R.C., DUSTAN, HARRIET P. - Beta-adrenergic blockade in hypertension. Practical and theoretical implications of long term Hoemo-dynamics variations.
American J. of Cardio., 1972, 29, 633-640.

- TEWARI S.N., GRANT R.H.E. : Propranolol in hypertension
Postgrad. Med. J., 1968, 44, 509-512.

- ULRYCH M., FROLICH E.D., DUSTAN H.P., PAGE I.H. - Immediate haemodynamic effects of beta-adrenergic blockade with propranolol in normotensive and hypertensive man.
Circulation, 1968, 37, 411-416.

- WAAL H.J. - Hypotensive action of propranolol.
Clin. Pharm. Therap., 1966, 7, 588-598.

- WALL H.J. - Lack of effect of propranolol on blood pressure and pulse rate in hypertensive patients.
Proc. Univ. of Otago Med. Sch., 1970, 48, 80-81.

- YIGITBASI O., NALBANTGIL I. - Essai d'un nouveau bêta-bloqueur, le LB 46, dans le traitement de l'angine de poitrine.
Praxis, 1970, 59, 1218-1221.